

# 复方续断接骨丸对四肢骨折愈合的促进作用研究

张立沼<sup>1\*</sup>, 王世欣<sup>2</sup>, 李钦柱<sup>3</sup>

- (1. 诸城市人民医院, 山东 诸城 262200;
2. 山东省烟台市莱阳中心医院, 山东 烟台 265200;
3. 莱芜市中医院, 山东 莱芜 271104)

**[摘要]** **目的:**探讨复方续断接骨丸对四肢骨折愈合作用及对骨形态发生蛋白(BMP)、胰岛素样生长因子(IGF)和血管内皮生长因子(VEGF)的影响。**方法:**将 90 例四肢患者随机按数字表法分为对照组和观察组各 45 例。对照组服用阿法骨化醇,1 粒/次,2 次/d;观察组服用复方续断接骨丸,1 丸/次,2 次/d。两组疗程均为 6 周。记录两组疼痛、肿胀和瘀斑消失时间;采用 X 射线观察骨痂生长情况;检测治疗前后 BMP, IGF, VEGF。**结果:**经 Ridit 分析,观察组临床骨折愈合疗效优于对照组( $P < 0.05$ );观察组疼痛、肿胀和瘀斑消失时间均短于对照组( $P < 0.01$ );治疗后 6,8 周,观察组骨痂生长情况评分均高于对照组( $P < 0.01$ );治疗后观察组 BMP-2, IGF-I, IGF-II 和 VEGF 水平高于对照组( $P < 0.01$ )。**结论:**复方续断接骨丸促进了骨痂的形成,促进骨折的愈合,其作用机制可能是通过促进 BMP-2, IGF-I, IGF-II 和 VEGF 等因子的表达来实现的。

**[关键词]** 骨折; 复方续断接骨丸; 骨形态发生蛋白; 胰岛素样生长因子; 血管内皮生长因子

**[中图分类号]** R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)22-0220-04

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2014220220

## Study on Promoting Effect of Fufang Xuduan Jiegu Pills on Limbs Fracture Healing

ZHANG Li-zhao<sup>1\*</sup>, WANG Shi-xin<sup>2</sup>, LI Qin-zhu<sup>3</sup>

- (1. Department of Zhucheng People's Hospital, Zhucheng 262200, China;
2. Yantai Municipal Laiyang Central Hospital in Shandong Province, Yantai 265200, China;
3. Laiwu Hospital of Traditional Chinese Medicine, Laiwu 271104, China)

**[Abstract]** **Objective:** To discuss the curative efficacy of Fufang Xuduan Jiegu pills on limbs fracture healing and the influence on bone morphogenetic protein (BMP), insulin-like growth factor (IGF) and vascular endothelial growth factor (VEGF). **Method:** Ninety patients were randomly divided into control group (45 cases) and observation group (45 cases) by random number table. Patients in control group received one alfacalcidol twice daily and patients in observation group received one Fufang Xuduan Jiegu pills twice daily for 6 weeks. The disappeared times of pain, swelling and ecchymosis in two groups were recorded. The growth of callus was observed using X-ray. The levels of BMP, IGF and VEGF were detected before and after treatment. **Result:** The healing efficacy of clinical fractures in observation group was superior to that in control group ( $P < 0.05$ ) through ridit analysis. The disappeared times of pain, swelling and ecchymosis in observation group were shorter than those in control group ( $P < 0.01$ ). Callus growth score in observation group was higher than that in control group at the sixth and eighth week after treatment ( $P < 0.01$ ). Levels of BMP-2, IGF-I, IGF-II and VEGF in observation group were superior to those in control group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Fufang Xuduan Jiegu pills could promote the formation of callus and the healing of fracture. The action mechanism may be achieved by accelerating the expression

**[收稿日期]** 20140808(200)

**[基金项目]** 2009 年山东省优秀中青年科学家科研奖励基金计划医药卫生项目(2008BS02026)

**[通讯作者]** \*张立沼,副主任医师,从事中西医结合骨科的临床工作, Tel:13964655038, E-mail:kfb4675@163.com

of BMP-2, IGF-I, IGF-II and VEGF.

[Key words] fracture; Fufang Xuduan Jiegu pills; bone morphogenetic protein; insulin-like growth factor; vascular endothelial growth factor

骨折愈合是指骨折端之间再次连接的自然修复过程,分为炎性期、软骨痂期、硬骨痂期和再塑期。骨折愈合是一个复杂的组织学、生物学、内分泌学及生物力学的动态过程,影响因素众多。据统计约5%~10%的骨折可因各种原因发生各种延迟愈合和不愈合等不良后果。因此如何促进骨折愈合,缩短骨折愈合时间已经成为急需研究解决的热点课题<sup>[1-2]</sup>。

中医药治疗在促进骨折愈合方面发挥着重要的作用。复方续断接骨丸是北京著名老中医罗有明治骨折的经验方,由续断、狗脊、延胡索、红花、三七等中药组成,具有活血化瘀,续筋接骨,通经止痛功效,用于骨折、伤筋、骨折延迟愈合等的治疗<sup>[3-4]</sup>。近年来学者对骨折愈合的分子生物学研究的深入,各种生长因子在骨折愈合中的作用已成为各国学者的研究热点之一<sup>[1]</sup>。本研究笔者探讨了复方续断接骨丸对四肢骨折愈合的促进作用,并探讨了其对骨形态发生蛋白(BMP)、胰岛素样生长因子(IGF)和血管内皮生长因子(VEGF)的影响。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择诸城市人民医院2012年4月至2013年10月90例患者作为研究对象。采用随机按数字表法分为对照组和观察组各45例。对照组中男29例,女16例;年龄18~65岁,平均(31.4±13.5)岁;致伤原因:车祸伤16例,跌落致伤15例,其他原因致伤14例;损伤部位:肱骨骨折15例,桡骨骨折5例,胫骨干骨折17例,股骨干骨折8例。治疗方式:手术复位:21例,保守外固定治疗24例。观察组中男26例,女19例;年龄18~65岁,平均(32.6±12.7)岁;致伤原因:车祸伤18例,跌落致伤14例,其他原因致伤13例;损伤部位:肱骨骨折14例,桡骨骨折6例,胫骨干骨折18例;股骨干骨折7例;治疗方式:手术复位:23例,保守外固定治疗22例。两组患者年龄、性别、损伤原因、损伤部位及治疗方式等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

**1.2 诊断标准** 参照《中药新药临床研究指导原则》制定:有直接或间接暴力的外伤史;无并发症的单纯骨折且全身症状不明显或不严重。局部症状:有疼痛和压痛、肿胀、功能障碍、畸形、异常活动、骨

磨擦音。X射线检查:可以明确骨折的诊断,可确认骨折类型,移位方向,骨折端形态等局部变化,并排除病理性骨折。

**1.3 自拟纳入标准** ①均经X射线片或CT明确诊断为四肢骨折者;②年龄18~65岁者;③均属新鲜性骨折,经骨折整复固定后,达到功能复位1周以内者;④取得患者知情同意。

**1.4 排除标准** ①病理性四肢骨折;②陈旧性骨折或粉碎性骨折者;③长期使用过糖皮质激素者;④开放性骨折并有软组织缺损或感染者;⑤合并心、脑、肝、肾和造血系统等严重并发症性疾病,精神病患者及肿瘤患者。

**1.5 治疗方法** 对照组服用阿法骨化醇软胶囊(华润双鹤药业股份有限公司,国药准字H20074109),1粒/次,2次/d。观察组服用复方续断接骨丸(北京知百草药业有限公司,国药准字Z20040028),1丸/次,2次/d。两组疗程均为6周。并对所有患者进行治疗后4周的随访。

**1.6 观察指标** ①疼痛、肿胀和瘀斑 记录两组疼痛、肿胀和瘀斑消失时间;②骨痂生长情况<sup>[5]</sup> 采用X射线片分别于治疗前、治疗后4,6,8周各进行1次评价。评价标准见表1。③BMP-2, IGF-I, IGF-II和VEGF均采用酶联免疫吸附剂检测,试剂盒由山东省医学科学院提供,批号20140306,治疗前及治疗后6周各检测1次。

表1 骨痂生长情况评价标准

愈合程度	断端边缘	骨痂量	骨痂密度	骨痂边缘
0分	锐利整齐	无	无	无
1分	趋向模糊	少量	较淡	模糊
2分	显著模糊	较多	较深	不整齐
3分	接近消失	量多未填满	较骨密度淡	较淡
4分	完全消失	缺损填满	与骨密度相同	与皮质相连

**1.7 疗效标准**<sup>[5]</sup> 临床骨折愈合标准: X射线检查显示骨折线模糊,有连续的骨痂通过骨折线,而且局部肿胀疼痛情况消失,没有纵向叩击疼痛和异常活动情况,患肢可以负重;胫骨干骨折8周;肱骨干骨折6周;股骨干骨折10周。治愈:与同类骨折愈合时间相比,提前1/3以上,而且同时达到临床骨折愈合标准;显效:与同类骨折愈合时间相比提前1/4以

上,同时达到临床骨折愈合标准;有效:同类骨折愈合时间相比提前 1/5 以上,同时达到临床骨折愈合标准;无效:与同类骨折愈合时间相同或者时间延长,但达到临床骨折愈合标准。

**1.8 统计学方法** 采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验,计数资料比较采用  $\chi^2$  检验,等级资料采用 Ridit 分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者临床骨折愈合疗效比较** 经 Ridit 分析,观察组临床骨折愈合疗效优于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 两组临床骨折愈合疗效比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ ) 例

组别	治愈	显效	有效	无效
对照	6	13	14	12
观察	9	19	12	5

**2.2 两组患者治疗后疼痛、肿胀和瘀斑消失时间比较** 治疗后观察组疼痛、肿胀和瘀斑消失时间均短于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ),见表 3。

**2.3 两组治疗前后不同时点骨痂生长情况评分比**

表 5 两组治疗前后血清 BMP-2, IGF-I, IGF-II 和 VEGF 含量改变 ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ )

组别	时间	BMP-2/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	IGF-I/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	IGF-II/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	VEGF/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
对照	治疗前	65.8 ± 6.26	2.92 ± 0.36	2.35 ± 0.33	12.4 ± 3.06
	治疗后	72.4 ± 8.05 <sup>1)</sup>	7.73 ± 1.05 <sup>1)</sup>	6.42 ± 1.14 <sup>1)</sup>	17.9 ± 3.37
观察	治疗前	66.7 ± 6.45	3.02 ± 0.34	2.18 ± 0.29	11.8 ± 2.85
	治疗后	83.9 ± 8.78 <sup>1,2)</sup>	9.56 ± 1.27 <sup>1,2)</sup>	7.86 ± 1.27 <sup>1,2)</sup>	22.5 ± 4.17

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

## 3 讨论

骨折主要表现为疼痛、肿胀、青紫、瘀斑甚至丧失肢体功能、出现畸形,同时伴有骨摩擦音等,良好的复位、固定是骨折愈合的基础,后期的内外药物治疗及合理功能锻炼则可促进骨折的愈合,目前已经受到临床的广泛重视<sup>[5]</sup>。但骨折的愈合受到多种因素的影响,包括骨折部位的血供和骨膜状态,是否合并感染,应力和微动的作用,患者年龄及健康状况等多种宏观因素;从微观察角度讲则有多种骨生长因子参与并调节了骨的愈合过程<sup>[6]</sup>。

BMP 是骨折愈合的启动因子,能诱导未分化的间质细胞分化成为软骨和骨,它是唯一能够单独诱导骨组织形成的局部生长因子,也是目前最强的骨诱导分化因子。BMP-2 有促进成骨细胞分化和诱导

表 3 两组治疗后疼痛、肿胀和瘀斑消失时间比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ ) d

组别	疼痛	肿胀	瘀斑
对照	25.7 ± 5.6	23.4 ± 5.1	27.5 ± 6.2
观察	20.5 ± 5.2 <sup>1)</sup>	19.2 ± 4.8 <sup>1)</sup>	22.3 ± 5.7 <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ 。

较 治疗后 4, 6, 8 周两组骨痂生长情况评分呈逐渐好转趋势 ( $P < 0.01$ ), 治疗后 6, 8 周, 观察组骨痂生长情况评分均高于对照组 ( $P < 0.01$ ), 见表 4。

表 4 两组治疗前后不同时点骨痂生长情况评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 45$ ) 分

组别	治疗前	治疗后		
		4 周	6 周	8 周
对照	1.14 ± 0.36	4.17 ± 0.82 <sup>1)</sup>	7.04 ± 1.13 <sup>1)</sup>	11.74 ± 1.85 <sup>1)</sup>
观察	1.08 ± 0.41	4.39 ± 1.02 <sup>1)</sup>	8.51 ± 1.36 <sup>1,2)</sup>	13.48 ± 2.05 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与同期对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

**2.4 两组治疗前后血清 BMP-2, IGF-I, IGF-II 和 VEGF 比较** 治疗后两组 BMP-2, IGF-I, IGF-II 和 VEGF 水平均比治疗前升高;治疗后观察组 BMP-2, IGF-I, IGF-II 和 VEGF 水平均高于对照组 ( $P < 0.01$ ), 见表 5。

体外成骨的能力;同时具有使成骨细胞的前体细胞定向分化为成骨细胞的能力<sup>[7]</sup>。胰岛素样生长因子能促进细胞分化和蛋白的合成等,从而调节组织的生长和发育,参与组织的再生与修复。IGF-I 能增加骨胶原的形成,直接影响成骨细胞的分化功能;使骨原细胞增殖,增加了功能性成骨细胞的数量,还能增加骨对磷的吸收,且对羟磷灰石促进成骨细胞活性的作用有增强效应<sup>[8]</sup>。IGF-II 能刺激软骨细胞 DNA 和 RNA 的合成且比 IGF-I 更有效的刺激胚胎细胞的生长,其中在骨细胞内含量最为丰富,对成骨细胞的功能发挥重要调节效果<sup>[9]</sup>。VEGF 是目前公认最强的血管新生诱导剂,它通过与血管内皮细胞膜上的受体结合,可促进新生血管的形成,维持软骨细胞的存活和加快骨转换,其他因子的促血管生成作用是全部或部分通过

VEGF的作用得以实现<sup>[10]</sup>。

中医学认为骨折损伤气血,致血脉离经忘行,恶血留滞,形成血瘀,以致气血运行失常。跌打损伤,皆瘀血在内而不散也,血不活则瘀不能去,瘀不去则折不能续。骨折愈合是一个“瘀去、新生、骨合”的过程,活血化瘀是骨折愈合中的一个重要环节<sup>[3,10]</sup>。复方续断接骨丸由血竭、川芎、当归、红花、桃仁、乳香(制)、没药(制)、自然铜、土鳖虫、儿茶、杜仲(炒)、续断、川牛膝等组成,具有活血止痛,续筋接骨之功。

本组资料显示治疗后观察组疼痛、肿胀和瘀斑消失时间均短于对照组,说明了复方续断接骨丸具有良好的消肿止痛,促进血液循环的作用。治疗后6,8周,观察组骨痂生长情况评分均高于对照组,提示了复方续断接骨丸促进了骨痂生长,从而促进了骨伤的愈合。治疗后观察组BMP-2,IGF-I和IGF-II水平高于对照组,提示了复方续断接骨丸能促进BMP,IGF等的合成和分泌,从而诱导、调节成骨细胞、软骨细胞分化,促进骨细胞的增殖,加速骨折的愈合进程。治疗后观察组VEGF水平高于对照组,提示了复方续断接骨丸能促进VEGF表达,有利于新生血管的形成,增加骨折部位的血供,从而促进骨折的愈合。

综上,复方续断接骨丸快速消除四肢骨折患者的疼痛、肿胀和瘀斑,促进骨痂的形成,从而促进骨折的愈合;其作用机制可能与促进BMP-2,IGF-I,IGF-II和VEGF等因子的表达、促进骨的生长有关,值得进一步溶入研究。

## [参考文献]

- [1] 毕锴,温建民,孙永生,等. 中医药对骨折愈合作用及其机制的实验研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志,2014,20(1):137.
- [2] 王昌俊,郑欣,邱旭升,等. 影响骨折愈合的生物物理学因素研究进展[J]. 中国矫形外科杂志,2014,22(10):898.
- [3] 谢晶,沈霖,杨艳萍,等. 复方续断接骨丸治疗骨折的临床研究[J]. 中国中医骨伤科杂志,2003,11(1):27.
- [4] 徐金凤,孙妍,张洪娟. 续断接骨丸制剂工艺和质量标准薄层鉴别方法的研究[J]. 黑龙江中医药,2014,21(3):47.
- [5] 石长贵,蔡筑韵,鲍哲明,等. 骨生长因子促进骨折愈合研究进展[J]. 国际骨科学杂志,2010,31(3):184.
- [6] 杨树青,王志强,张志刚,等. 骨形态发生蛋白2在骨修复中的应用[J]. 中国临床康复,2006,10(17):146.
- [7] 刘柏含,王占义. 胰岛素样生长因子-1在骨折愈合过程中的作用[J]. 吉林医学,2010,31(35):6544.
- [8] 张立沼. 手术治疗对脑外伤合并骨折患者血清胰岛素样生长因子-II水平的影响[J]. 中国老年学杂志,2013,33(24):6310.
- [9] Chu T W, Wang Z G, Zhu P F. Regulation of vascular endothelial growth factor on the expression of fracture healing-related factors[J]. Chin J Traumatol, 2007,10(6):345.
- [10] 卢勇,王燕,吕发明,等. 伸筋接骨胶囊改善骨折(气滞血瘀证)的随机、双盲、多中心平行对照Ⅲ期临床研究[J]. 辽宁中医杂志,2012,39(4):582.

[责任编辑 何希荣]